

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. August 2001 (30.08.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/62374 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01F 13/00**, 5/02 // 3/12 (74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/01340** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
8. Februar 2001 (08.02.2001)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (30) Angaben zur Priorität:
100 07 816.8 21. Februar 2000 (21.02.2000) **DE**
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]**; 51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **KÜHN, Bernd [DE/DE]**; Hahnenweg 2, 51061 Köln (DE). **JÜRGENS, Kai, Christian [DE/DE]**; Manforter Str. 115, 51373 Leverkusen (DE). **WIESSMEIER, Georg [DE/DE]**; In den Wiesen 30, 51427 Bergisch Gladbach (DE).
- Veröffentlicht:
— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: **METHOD FOR PRODUCING NANOSUSPENSIONS**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NANOSUSPENSIONEN**

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing nanosuspensions. According to said method, at least two dosed partial streams (25, 26) are brought into contact in such a way that they are subjected to a thorough mixing induced by turbulence. In said process, the partial streams have a flow rate ranging between 0.1 and 500 ml/h and the mixed stream has a combined flow rate ranging between 1 ml/h and 500 ml/h. During the turbulent mixing process particles are created with a size of between 0.1 and 5000 nm. The invention also relates to a method for the in-situ formulation of a medicament suspension, whereby the medicament suspension is administered continuously by means of a line.

(57) Zusammenfassung: Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme (25, 26) so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen. Die Teilströme haben dabei eine Flussrate im Bereich von 0.1 bis 500 ml/h und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h. Bei der turbulenten Durchmischung entstehen Partikel mit einer Größe von 0,1 bis 5000 nm. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension, wobei die Arzneistoffsuspension in-line appliziert wird.

WO 01/62374 A2

Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen insbesondere für die Applikation von Arzneistoffen bei Mensch und Tier und ein
5 Verfahren zur in-situ Formulierung einer Arzneistoffsuspension.

Mit dem Begriff „Nanosuspension“ wird im Sinne dieser Erfindung ein disperses System mit einer festen Phase aus einer kristallinen, teilmorphen oder amorphen Substanz, die organischen oder anorganischen Ursprungs sein kann, oder
10 Mischungen verschiedener solcher Substanzen in einem Dispersionsmittel, welches aus einer oder mehreren Komponenten zusammengesetzt sein kann, in dem die feste Phase schwerlöslich ist, beschrieben. Das Charakteristikum dieser Nanosuspension ist, dass die Partikelgröße der dispersen Phase im Bereich von 1 – 5000 nm liegt, wobei die Partikelgrößenverteilung so beschaffen ist, dass die Anzahl der Teilchen,
15 die größer als 1000 nm sind, im Vergleich zur Gesamtanzahl gering ist.

„in-situ Formulierung“ bedeutet, dass die endgültige Formulierung des Arzneistoffs unmittelbar vor der Applikation stattfindet.

20 Unter turbulenter Durchmischung soll im Folgenden verstanden werden, dass mindestens zwei Teilströme sich so bewegen, dass ihre Strömungslinien chaotischen Bahnen folgen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Phasen, die von den Teilströmen gebildet werden, sich statistisch gleichmäßig in dem zur Verfügung stehenden Raum verteilen. Der Begriff wird losgelöst von der strömungs-
25 mechanischen Definition der Turbulenz verwendet.

Unter einem Arzneistoff soll im folgenden ein Stoff verstanden werden, der zu einem Arzneimittel gemäß dem deutschen Arzneimittelgesetz §2 Abs.1 und Abs. 2 bei entsprechendem Gebrauch führt, beziehungsweise, der als Stoff im Sinne des deutschen
30 Arzneimittelgesetz §2 definiert ist.

Wird im folgenden von einem Stoff gesprochen, so sind chemische Substanzen gemeint, bevorzugt jedoch Arzneistoffe.

5 Unter einer parenteralen Applikation soll im wesentlichen vor allem eine intravenöse, intraarterielle, intramuskuläre, subcutane, intraperitoneale oder intracardiale Injektion oder Infusion verstanden werden.

10 Für die Wirkung eines Arzneistoffes im Körper des Patienten ist in den allermeisten Fällen eine molekulare Lösung des Arzneistoffes Bedingung. Eine Vielzahl von modernen Arzneistoffen sind allerdings sehr schlecht in für den menschlichen Körper verträglichen Medien löslich. Die pharmazeutische Technologie steht daher vor der Herausforderung für diese ständig wachsende Gruppe der schwerlöslichen Arzneistoffe, Formulierungslösungen zu finden.

15 Verschiedene Wege zur Herstellung von Formulierungen zur Applikation von schwerlöslichen Arzneistoffen sind in zahlreichen Publikationen beschrieben worden. In vielen Publikationen werden dabei Suspensionen dargestellt, in denen der Wirkstoff als disperse Phase in einem applizierbaren Dispersionsmittel vorliegt. Die suspendierten Partikel haben die Tendenz zu agglomerieren, durch Ostwald-Reifung zu wachsen und zu sedimentieren. Diese Sedimente können zwar aufschüttelbar sein, so dass durch den Eintrag von kinetischer Energie wieder eine Suspension erhalten wird, sie sind aber oftmals nicht redispergierbar („Caking“), so dass die Suspension nicht mehr applizierbar ist. Eine Schwierigkeit bei der Formulierung besteht also in der Verhinderung dieser unerwünschten Eigenschaften.

25

Die Sedimentationsgeschwindigkeit ist nach Stokes vom Partikelradius, dem Dichteunterschied zwischen disperser Phase und Dispersionsmittel und der Viskosität des Dispersionsmittels abhängig. Durch eine Erhöhung letzterer lässt sich die Stabilität einer Suspension z.T. erheblich verlängern. Daher werden vielen Suspensionen viskositätserhöhende Stoffe zugesetzt.

30

Weiterhin enthalten auch viele der vorgeschlagenen Formulierungen Stabilisatoren und andere Hilfsstoffe, siehe z.B. Gaßmann, et al., Eur. J. Pharm. Biopharm., 40 (2) 64-72 (1994), DE 41 40 195 A1, US 5,716,642.

- 5 Oftmals wird die Oberfläche des Wirkstoffpartikels mit einem Polymer beladen, das einer Agglomeration aufgrund von sterischer Hinderung entgegen wirkt (EP 0 499 299 A2). Ein anderes Prinzip ist die Einbettung des Wirkstoffes in eine Mizelle, wie sie zum Beispiel mit Tensiden erhalten werden (DE 044 40 337 A1). Alternative Verfahren der Applikation von schwerlöslichen Arzneistoffen sind die
- 10 Liposomverkapselung des Arzneistoffs (DE 44 30 593 A1), die Einbettung des Arzneistoffs in polymere Nanopartikel und Zerkleinerung durch Hochdruckhomogenisation (DE 42 44 466 C2) oder Hochdruckhomogenisation des Arzneistoffs zusammen mit Proteinen (WO 99/00113).
- 15 Eine Stabilisierung der Suspensionen ist aber nur notwendig, wenn die Formulierungen über einen längeren Zeitraum gelagert werden müssen, bevor und während sie appliziert werden. Als ein „längerer Zeitraum“ können dabei schon einige Stunden angesehen werden. Aus WO 99/32175 ist die Erzeugung einer übersättigten Lösung von schwerlöslichen Arzneimitteln für die in-line Applikation mit einem
- 20 Mikromischer bekannt, die nicht stabilisiert werden braucht, da die Applikation unmittelbar nach der Herstellung der übersättigten Lösung erfolgt.

- Dieses Verfahren lässt sich jedoch nicht ohne weiteres auf die in-situ Herstellung einer Nanosuspension übertragen, da kein Verfahren zur Herstellung von Nano-
- 25 suspensionen bekannt ist, das die zusätzlich für die in-line Applikation notwendigen Randbedingungen erfüllt.

- Die in-Situ-Herstellung bedingt, dass jeweils genau die zu applizierende Menge an Nanosuspension hergestellt wird. Hierdurch entfällt der Schritt der Lagerung und die
- 30 dafür erforderliche Stabilisierung.

Darüber hinaus muss für die parenterale Applikation sichergestellt sein, dass keine nicht kapillargängigen Partikel hergestellt werden.

5 In WO 92/18105 ist zum Beispiel die Herstellung von kolloiden Partikeln mit Teilchengrößen im Bereich von 0,1 bis 10 µm offenbart. Die Partikel werden durch Mischung von zwei Teilströmen erhalten. Die Mischung findet in einem statischen Mischer statt. Dabei enthalten die beiden zu mischenden Teilströme a. eine organische Lösung mit Arzneistoff und einen elektrostatischen Stabilisator und b. eine Lösung mit oberflächenaktiver Substanz. Die Teilströme werden in einem
10 statischen Mischer (Sulzer oder Kenics) gemischt. Der erste Teilstrom, eine wässrige Komponente wird mit einer Rate von 9,4 ml/min und der zweite Teilstrom, eine organische Lösung wird mit einer Rate von 0,6 ml/min durch den Mischer gepumpt, die Gesamtflussrate beträgt damit 600 ml/h. Die hergestellte Mischung wird einer Sprühtrocknung unterzogen zur Stabilisierung der kolloiden Partikel über längeren
15 Zeitraum.

Bei der Applikation von Arzneistoffen werden normalerweise deutlich geringere Gesamtflussraten als 600 ml/h benötigt, z.B. ist bei der parenteralen Applikation ein
20 typischer Wert 100 ml/h. Mit dem statischen Mischer aus WO 92/18105 lassen sich bei zu geringen Volumenströmen hingegen keinen guten Mischergebnisse erzielen, die Voraussetzung für die Herstellung von Suspensionen mit enger Partikelgrößenverteilung sind.

Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, ein Verfahren zur Herstellung von Nano-
25 suspensionen zu finden, das für die in-situ Formulierung mit unmittelbar folgender Applikation geeignet ist. Die Applikationsform kann dabei parenteral, oral oder topisch sein.

Eine Möglichkeit zur Überwindung dieser Schwierigkeiten stellt die Applikation des
30 Arzneistoffs in Form von ungelösten, feinteiligen Partikeln in einem Dispersionsmittel, zum Beispiel in Form einer Nanosuspension, dar. Bei der Resorption eines

Arzneistoffes ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt oftmals die Diffusion des Wirkstoffmoleküls aus dem äußeren in das innere Kompartiment. Die Geschwindigkeit dieser Diffusion ist nach dem ersten Fick'schen Gesetz abhängig von dem Konzentrationsgradienten zwischen den beiden Kompartimenten. Nanosuspensionen besitzen aufgrund der geringen Partikelgröße nach der Beziehung von Noyes-Whitney eine hohe Lösungsgeschwindigkeit. Durch diese herrscht am Ort der Lösung der Partikel, also im äußeren Kompartiment, eine große lokale Stoffkonzentration, die wiederum den oben geforderten hohen Konzentrationsgradient bedingt. Die Resorptionsgeschwindigkeit für Wirkstoffe einer Nanosuspension ist daher erwartungsgemäß höher, als bei einer grobdispersen Suspension. (Für eine detaillierte Darstellung dieser Zusammenhänge sei auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen, z.B. Bauer, Frömming, Führer, Pharm. Technologie, 4. Auflage, 1997, Fischer Verlag, Stuttgart, S. 55 ff.)

Aufgrund der geringen Partikelgröße in Nanosuspensionen eröffnen sich diesen zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. So ist die parenterale Verabreichung möglich, wenn bestimmte Obergrenzen der Partikelgröße nicht überschritten werden. Je nach Eigenschaft des Arzneistoffes oder der gebildeten Partikel selbst kann damit ein Verhalten wie bei einer echten Lösung des Wirkstoffes oder eine gezielte Anreicherung der Wirksubstanz in bestimmten Körperbereichen erzielt werden („Drug Targeting“). M. List berichtet in seiner Dissertationsschrift (M. List, Hydrosole, eine intravenöse Arzneiform zur Herstellung von Injektionen und Infusionen in Wasser schwer löslicher Wirkstoffe, Dissertation, Basel, 1987), dass die als Nanosuspension vorliegenden Wirkstoffe sich nicht von den entsprechenden Lösungen hinsichtlich der Resorption und Verteilung im Versuchstier unterscheiden.

Eine orale Verabreichung von Wirkstoffen in Nanosuspensionen kann eine deutlich gesteigerte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zur Folge haben und dadurch zum Beispiel eine Dosisreduktion ermöglichen oder vorher nicht realisierbare Wirkungen erzielen lassen.

Bei topischer Applikation auf die Haut oder Schleimhäute (nasal, buccal, vaginal, urethral oder rektal) kann durch eine Nanosuspension durch die große Oberfläche der Partikel eine verbesserte Wirkstoffresorption bei gleichzeitig gleichmäßiger und großflächiger Verteilung am Applikationsort erreicht werden.

5

Die geringe Partikelgröße in Nanosuspensionen erlaubt weiterhin eine reizlose Applikation am Auge bzw. im Bindehautsack und eröffnet hiermit weitere Therapiemöglichkeiten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass solche Präparate weitgehend reizlos vertragen werden, deren Partikelgrößen unterhalb von 25 µm liegen, weshalb das europäische Arzneibuch Ausg. 1999 die Anzahl der Partikel über 25 µm streng limitiert.

10

Die größten Schwierigkeiten in der Formulierungsfindung treten bei der parenteralen Applikation auf, da hierbei die Wahl der Hilfsstoffe und Methoden sehr stark eingeschränkt ist. Hinzu kommt, dass die zulässige Partikelgröße von den Arzneibüchern reglementiert ist. So schreibt z.B. die US-amerikanische Pharmakopöe vor, dass in großvolumigen Infusionslösungen nicht mehr als 25 Partikel größer als 10 µm pro mL enthalten sein dürfen. Dabei orientiert man sich an der Größe der Erythrocyten, die mit einem Durchmesser von ca. 5-7 µm gerade sämtliche Kapillaren des Körpers passieren können. Sind Partikel größer, so besteht die Gefahr, dass sie in den Kapillaren des Körpers festgehalten werden, diese blockieren und damit zu Schädigungen des Körpers führen.

15

20

Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe besteht in einem Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis

25

30

5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden.

Die Größenangabe der Partikel bezieht sich dabei auf die mittels Photonenkorrelationsspektroskopie unmittelbar nach der Bildung der Partikel messbare mittlere Größe.

Eine turbulente Durchmischung der zwei oder mehr Teilströme wird bei geeigneten geometrischen Verhältnissen der Mischeinrichtung und Parametern der Teilströme dadurch erreicht, dass die Teilströme durch eine Düse in einen Auslaufkanal strömen, wobei die Düse einen geringeren Durchmesser hat als der Auslaufkanal. Durch Zusammenführung der beiden Teilströme entsteht der Mischstrom. Die Summe der Flussraten der Teilströme ergibt die Gesamtflussrate.

Um abzuschätzen, wie die geometrischen Verhältnisse und die Parameter der Teilströme zu wählen sind, damit es zu einer turbulenten Durchmischung der Teilströme kommt, kann folgendes Verfahren verwendet werden:

$$K = \frac{r_{\text{Kanal}} \cdot \rho \cdot \dot{v}}{\eta \cdot r_{\text{Düse}}^2 \cdot \pi} \quad \text{Gl. 1}$$

Nach Gl. 1 kann eine Kennzahl K berechnet werden. (Dabei bedeuten r_{Kanal} den Radius des Auslaufkanals, ρ die Dichte der Mischung, \dot{v} die Gesamtflussrate, η die Viskosität der Mischung, $r_{\text{Düse}}$ den Radius der Düse und π die Kreiszahl. Zur Berechnung sind alle Werte in den entsprechenden SI-Einheiten zu verwenden.)

Überschreitet diese Kennzahl einen kritischen Wert, so liegt eine turbulente Durchmischung vor. Der kritische Wert liegt im Bereich von 250 bis 450. Er ist neben den oben genannten Parametern in untergeordneter Weise von der exakten Düsengeometrie, der Temperatur und der Grenzflächenspannung zwischen den verwendeten Teilströmen abhängig. Der Bereich dient der ersten Orientierung zur Auslegung von

Formulierungen und Mischergeometrien. Er ist in der Folge durch eine visuelle Evaluierung zu verifizieren und für das individuelle System zu determinieren.

Verwendet man bei gegebenen geometrischen Verhältnissen eine Gesamtflussrate, die zu einer Kennzahl K führt, die unterhalb des kritischen Bereiches liegt, so kommt es zu einer laminaren Strömung durch den Mischer. Die Teilströme treten nebeneinander in die Düse ein. Dort werden sie beschleunigt und treten mit einer entsprechenden Geschwindigkeit in den Auslaufkanal ein. Hier sinkt der Druck schlagartig durch die Erweiterung des Kanaldurchmessers. Die Geschwindigkeit der Teilströme ist noch so gering, dass es ihnen möglich ist, dem Druckgefälle folgend, die ursprüngliche Richtung zu verlassen und sich im gesamten Auslaufkanal auszubreiten. Die laminare Strömung bleibt erhalten, es kommt zu keiner Mischung.

Bei einer höheren Gesamtflussrate ist die Energie der Teilströme beim Austritt aus der Düse in den Auslaufkanal so hoch, dass sie ihre Bewegungsrichtung nicht mehr an den vergrößerten Platz anpassen können. Es bildet sich ein scharfer Strahl (Jet-Stream) aus, der mittig durch den Auslaufkanal geht. An der Oberfläche dieses Strahls haften nun Moleküle aus der unmittelbaren Umgebung und werden mitgerissen. Es entsteht direkt hinter der Düse um den Strahl ein Bereich mit geringem Druck. Dieser gleicht sich aus der Umgebung aus, so dass eine Zone des Unterdrucks gebildet wird, welche sich wiederum ausgleichen kann, indem in einigem Abstand zur Düse Material den Strahl verlässt und den Unterdruckbereich auffüllt. Das Material, dass den Strahl verlässt, ist durch den Abstand von der Düse in seiner Geschwindigkeit soweit reduziert, dass die Kraft des Soges größer ist als die Bewegungsenergie der Teilchen. Es bildet sich also ein Wirbel aus, der konzentrisch um die Düse angeordnet ist und den Jet-Stream wie eine Halskrause umgibt. In ihm wird Material aus entfernteren Bereichen wieder an die Düse zurückgeführt und unter einem Winkel von etwa 90° auf den Jet-Stream gedrückt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Wirbels ist abhängig von der Geschwindigkeit des Jet-Streams. Ab einer bestimmten Geschwindigkeit wird die Energie im Wirbel so stark, dass er den Jet-Stream stört. Dann geht das System in einen turbulenten Zustand über. Dieser

turbulente Zustand herrscht kurz hinter der Düse. Seine Ausdehnung in den Auslaufkanal ist von der Geschwindigkeit des Mischstromes abhängig. Jenseits dieses turbulenten Bereiches fließt der Strom wieder laminar.

- 5 Durch den turbulenten Zustand ist eine optimale Mischung der beiden Teilströme erreicht. Eine weitere Steigerung der Flussraten erhöht zwar den Durchsatz, verbessert aber das Mischergebnis nicht. Eine turbulente Durchmischung wird bei einer Gesamtflussrate erreicht, die oberhalb der kritischen Gesamtflussrate liegt, für die die Turbulenz einsetzt. Diese kritische Gesamtflussrate hängt einerseits vom
10 Verhältnis der Durchmesser von Düse und Auslaufkanal und andererseits von den Stoffeigenschaften Viskosität und Dichte der Teilströme bzw. des Mischstroms ab.

- Vorzugsweise weist der Auslaufkanal einen Durchmesser zwischen 0,2 und 2 mm auf und die Düse einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 500 μm . Der Mischstrom
15 hat vorzugsweise eine Viskosität im Bereich 0,7 mPas bis 150 mPas und die Dichte liegt zwischen 700 kg/m^3 bis 1500 kg/m^3 . Die Parameter Gesamtflussrate, Durchmesser der Düse und des Auslaufkanals, Viskosität und Dichte stehen dabei in einem solchen Verhältnis, dass sich gemäß Gl. 1 eine Kennzahl K ergibt, die mindestens im Bereich von 250 bis 450 liegt.

- 20 Es wurde gefunden, dass bei gleichen Mischungsverhältnissen und gegebenen geometrischen Verhältnissen die Verteilungsbreite des Partikelkollektivs von der eingestellten Gesamtflussrate abhängt. Bei geringer Gesamtflussrate erhält man zunächst ein inhomogenes Kollektiv, welches durch eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit der Partikel gekennzeichnet ist. Bei Steigerung der Gesamtflussrate wird das
25 Kollektiv homogener, die Partikelwachstumsgeschwindigkeit nimmt ab, bis sie einen Minimalwert erreicht, der auch durch weitere Steigerung der Gesamtflussrate nicht weiter gesenkt werden kann.

- 30 Eine geringe Partikelwachstumsgeschwindigkeit bedeutet insgesamt eine geringe Größe der erzeugten Nanopartikel.

Es wurde außerdem festgestellt, dass sich der Bereich der Gesamtflussrate, der zu einer geringen Partikelwachstumsgeschwindigkeit führt, sich mit demjenigen Bereich der Gesamtflussrate deckt, bei dem sich die turbulente Durchmischung hinter der
5 Düse ausbildet.

Es wurde weiter festgestellt, dass diese turbulente Durchmischung der Teilströme eine wesentliche Voraussetzung für die Herstellung von Nanosuspensionen mit enger Partikelgrößenverteilung und damit geringer Partikelwachstumsgeschwindigkeit ist.
10 Um Partikel mit einer engen Größenverteilung zu erhalten, muss die Nukleation der Partikel aus der übersättigten Lösung möglichst schlagartig erfolgen. Dieses kann nur bei einer vollständigen Vermischung der Komponenten geschehen, wie sie bei einer turbulenten Durchmischung erreicht wird. Bei unvollständiger Durchmischung entstehen Partikel von inhomogener Größe, die zu einem stärkeren weiteren Partikel-
15 wachstum neigen.

Die Inhomogenität der Partikelgröße ist eng mit einer erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit der Partikel verknüpft. Nach der Gleichung von Kelvin steigt der Dampfdruck über einem Partikel mit fallendem Durchmesser. Das bewirkt nach
20 Ostwald und Freundlich eine erhöhte Löslichkeit für kleinere Partikel. (Siehe hierzu auch: R.H. Müller, „Nanosuspensionen - eine neue Formulierung für schwerlösliche Arzneistoffe“ S. 393-400 in R.H. Müller, G.E. Hildebrandt, „Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen“, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlags-
25 gesellschaft Stuttgart 1998.) Über deren Oberfläche kommt es zu einer lokal erhöhten Konzentration, die sich durch Diffusion ausbreitet. Da der Dampfdruck in der übrigen Lösung jedoch geringer ist, kommt es zur Übersättigung. Die überschüssigen Moleküle rekristallisieren in der thermodynamisch günstigsten Form, also in sekundärer Nukleation, an der Oberfläche von größeren Partikeln. Es wird also ein Wachstum der großen Partikel auf Kosten der kleinen beobachtet (Ostwald-Reifung).
30 Dieses Phänomen ist um so ausgeprägter, je größer die Größenunterschiede und je

kleiner die kleinen Teilchen. Zur genaueren Darstellung sei wiederum auf die Fachliteratur verwiesen:

Mindestens einer der Teilströme enthält einen Stoff oder ein Gemisch von Stoffen,
5 die in dem Teilstrom gelöst sind. Bei der turbulenten Durchmischung der Teilströme
kann es aus unterschiedlichen Gründen zur Partikelbildung kommen. Solche Gründe
sind Ausfällung wegen Überschreiten der Sättigungslöslichkeit der Lösung, Neutra-
lisationsreaktion, Wechselwirkung zwischen verschieden geladenen Molekülen, Um-
komplexierungen oder chemische Reaktion. Welche der Ursachen zutrifft, hängt von
10 der Wahl der Stoffe oder Stoffgemische in den Teilströmen ab.

Durch eine Neutralisationsreaktion können Nanosuspensionen zum Beispiel dadurch
erzeugt werden, dass der Arzneistoff in einem wässrigen Lösungsmittel bei einem
unphysiologischen pH-Wert gelöst und in dem Mischer mit einem neutralisierenden
15 Verdünnungsmittel vermischt wird. Bei dem sich ergebenden pH-Wert ist der Stoff
schwer löslich und fällt in dem Dispersionsmittel partikulär aus.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält der erste Teilstrom
einen Arzneistoff oder ein Arzneistoffgemisch in gelöster Form, der in einem Disper-
sionsmittel schwerlöslich ist und ein anderer Teilstrom enthält das Dispersionsmittel
20 oder Teile davon.

Der Arzneistoff ist bevorzugt ein Arzneistoff aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-
Medikamente, Onkologika, Virustatika, Analgetika, Chemotherapeutika, Hepatitika,
25 Antibiotika oder Immunmodulatoren.

Das Dispersionsmittel kann Wasser oder destilliertes Wasser oder ein wässriges
Medium oder ein wässriges Medium mit Zusätzen von Elektrolyten, Mono- oder
Disacchariden, Alkoholen, Polyolen oder deren Mischungen sein.

Das Dispersionsmittel kann einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe enthalten.

5 Das Dispersionsmittel kann Stabilisatoren und/oder oberflächenaktive Substanzen enthalten. Die disperse Phase kann ein Feststoff oder ein Gemisch mehrerer Feststoffe sein.

10 Der erste Teilstrom enthält bevorzugt einen Stoff, der in einem organischen Lösungsmittel gelöst ist. Das organische Lösungsmittel umfasst Polyethylenglycol (PEG), Propylenglycol (PG), Ethanol, Glycofurol und Glycerol und andere, für die Anwendung an Mensch oder Tier geeignete, organische Lösungsmittel. Besonders bevorzugt ist der Stoff ein Arzneistoff.

15 Zur Erhöhung des Gesamtdurchsatzes können auch mehrere Mischer parallel geschaltet werden. Weiterhin können zur Herstellung von Vormischungen verschiedener Komponenten auch mehrere Mischer hintereinander geschaltet werden.

20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension, wobei die Arzneistoffsuspension mit derselben Rate erzeugt wird, mit der die Applikation stattfindet und somit die gesamte erzeugte Menge sofort appliziert werden kann (in-line Applikation). Die Erzeugung der Arzneistoffsuspension geschieht dabei durch ein Verfahren, bei dem mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden, dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei mindestens ein Teilstrom einen Arzneistoff ent-
25 hält und wobei die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbulenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden.
30

Vorzugsweise wird die Arzneistoffsuspension parenteral appliziert. Dieses Verfahren enthaltend die parenterale in-line Applikation der Arzneistoffsuspension kann ohne Gefahr für den Patienten durchgeführt werden, da auf Grund der turbulenten Durchmischung die erzeugten Partikel unterhalb der kritischen Größe von Partikeln für die parenterale Applikation liegen und gleichzeitig die Gesamtflussrate in einem Bereich von bis zu 500 ml/h liegt.

Die Hauptanwendung des Verfahrens zur Herstellung von Nanosuspensionen ist die in-situ Formulierung von Arzneistoffsuspensionen für die parenterale Applikation bei Mensch und Tier. Weitere mögliche Anwendungen sind die orale, ophtalmologische, otologisch, topische, nasale, vaginale, urethrale und rektale Applikation bei Mensch und Tier. Die Herstellung der Arzneistoff-Formulierungen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann natürlich auch so erfolgen, dass die hergestellte Suspension nicht unmittelbar appliziert wird. In diesem Fall ist es möglich der Suspension zur Stabilisierung eventuell noch Hilfsmittel zuzugeben.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens sind, dass es erstmals möglich ist Formulierungen, die Partikel enthalten in-situ herzustellen und zu applizieren, wodurch auf einen Zusatz von Suspensionsstabilisatoren weitestgehend verzichtet werden kann.

Bei der parenteralen Applikation ist es vorteilhaft, dass hohe Arzneistoffdosen bei geringen Volumina appliziert werden können. Insbesondere bei einer subkutanen oder intramuskulären Applikation kann durch die geringe Partikelgröße ein gut verträgliches Reservoir geschaffen werden.

Eine orale Applikation zeichnet sich durch eine rasche Bioverfügbarkeit durch die hohe Lösungsgeschwindigkeit der kleinen Partikel und eine verbesserte Absorption im Gastro-Intestinal-Trakt aus.

Nasal kann eine rasche Absorption einer hohen Wirkstoffkonzentration erreicht werden.

5 Bei einer topischen Applikation kann die vergrößerte Partikeloberfläche eine verbesserte Bioverfügbarkeit bedingen.

Der Vorteil in der ophtalmologischen Anwendung ist, dass sehr hohe Arzneistoffkonzentrationen bei reizloser Applikation am Auge erreicht werden können.

10 Bevorzugt wird auf die Zugabe von Stabilisatoren und Hilfsstoffen zur Formulierung verzichtet. Das Applikationsvolumen, insbesondere das Infusionsvolumen, kann im Verhältnis zu herkömmlichen Formulierungen reduziert werden. Die Menge an organischem Lösungsmittel kann reduziert werden.

15 Es wird immer nur soviel von der Formulierung hergestellt wie tatsächlich benötigt wird, d.h. nach Beendigung der Applikation in den einzelnen Vorratsbehältern vorhandene Ausgangsstoffe können weiter verwendet werden. Auch eine Unterbrechung der Applikation ist möglich.

Figuren und Beispiele

	Fig. 1	Versuchsaufbau
	Fig. 2	Mischer
5	Fig. 3	Strömungsverhältnisse bei laminarer Strömung
	Fig. 4	Strömungsverhältnisse bei beginnender Wirbelbildung
	Fig. 5	Viskositätskurve von PEG 400-Wasser-Mischungen
	Fig. 6	Abnahme der Nimodipin-Partikelgröße bei steigender Flussrate
	Fig. 7	Abnahme der Ibuprofen-Partikelgröße bei steigender Flussrate
10	Fig. 8	Strömungsverhältnisse bei verschiedenen Gesamtflussraten

Beispiel 1: Untersuchung der Strömungsverhältnisse

Zur Untersuchung der Strömungsverhältnisse wird die in Fig. 1 im Schema dargestellte Versuchsanordnung verwendet.

Ein Teilstrom A 1a wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe 4a mit einer 50 ml Infusionsspritze über die Schlauchleitung 2a mit einem inneren Durchmesser von 1,0 mm dem Mischer 3 zugeführt. Die Dosierung eines Teilstroms B 1b erfolgt mittels einer Spritzenpumpe 4b mit einer Infusionsspritze, die an die Schlauchleitung 2b mit einem inneren Durchmesser von 1,5 mm angeschlossen ist. Um Gesamtflussraten von über 100 ml/h zu erreichen, können jeweils zwei Infusionsspritzen mit einem Y-Stück zusammengeschaltet und parallel betrieben werden wie in Fig. 1 dargestellt. Der Mischstrom 5 wird nach Durchlaufen des Verbindungsstücks 6 in einem Auffanggefäß 8 gesammelt.

Der Mischer 3 selbst ist in Fig. 2 dargestellt. Er ist aus WO 99/32175 bekannt. Er besteht aus den beiden Zuführungen 31 für den Teilstrom A und 32 für den Teilstrom B, der Mischkammer 20, der Düse 21 und dem Auslaufkanal 22. Der Durchmesser der Düse 21 beträgt 150 µm und der Durchmesser des Auslaufkanals 22 beträgt 1000 µm.

Als Teilstrom A wird eine Mischung von PEG 400 mit Wasser verwendet. Die PEG 400 Konzentration beträgt 70 % (m/m). Das PEG 400 wird mit dem Farbstoff Sudan III angefärbt. Während unverdünntes PEG 400 mit dem Farbstoff einen roten Farbton ergibt, sorgt schon ein geringer Wasserzusatz für eine blaue Farbe der Mischung. Als Teilstrom B wird Wasser benutzt, das mit dem Lebensmittelfarbstoff „Purpurrot“ (E 124) eingefärbt wird.

Es wird untersucht, wie sich der Mischstrom bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten und Mischungsverhältnissen der Teilströme verhält. Der Mischer wird dabei unter einem Mikroskop betrachtet und das Mischergebnis mittels Betrachtung des Auslaufkanals bewertet.

Während des Versuches wird das Mischungsverhältnis von 10+1 der Teilströme A+B beibehalten. Die Gesamtflussrate wird von 11 ml/h bis 165 ml/h gesteigert.

Teilstrom A H ₂ O [ml/h]	Teilstrom B PEG 70% [ml/h]	Gesamt- flussrate [ml/h]	Bemerkung
10	1	11	laminare Strömung in der Düse und dem Auslaufkanal
20	2	22	laminare Strömung in der Düse und dem Auslaufkanal
30	3	33	laminare Strömung in der Düse und dem Auslaufkanal
40	4	44	laminarer Fluss in der Düse, Übergang zu turbulenten Durchmischungen im Auslaufkanal
50	5	55	laminarer Fluss in der Düse, Übergang zu turbulenten Durchmischungen im Auslaufkanal
60	6	66	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
70	7	77	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
80	8	88	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
90	9	99	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal

Teilstrom A H ₂ O [ml/h]	Teilstrom B PEG 70% [ml/h]	Gesamt- flussrate [ml/h]	Bemerkung
100	10	110	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal
150	15	165	laminarer Fluss in der Düse, turbulente Durchmischung im Auslaufkanal

Tab. 1: Ergebnisse bei konstantem Mischungsverhältnis von A+B von 10+1

Es kann festgestellt werden, dass sich bei einer Steigerung der Gesamtflussrate das Verhalten der Strömung im Mischer ändert (siehe Tab. 1 und Fig. 3 und 4). Der beobachtete Übergang der Strömung vom laminaren Bereich in den turbulenten Bereich mit steigender Gesamtflussrate ist in Fig. 8 dargestellt.

Bei geringen Gesamtflussraten fließen beide Teilströme A und B 25, 26 nebeneinander her und werden nicht vermischt. Dies ist schematisch in Fig. 3 dargestellt. Man erkennt, dass keine Mischung der Teilströme A und B 25, 26 in der Mischkammer 20 auftritt. Auch in der Düse 21 laufen die beiden Teilströme A und B 25, 26 laminar nebeneinander her. Ebenso tritt keine turbulente Mischung im Auslaufkanal 22 auf.

Wird nun die Gesamtflussrate gesteigert, so bilden sich hinter der Düse 21 Wirbel 23 aus (Fig. 4). Zwischen diesen Wirbeln 23 tritt aus der Düse ein starker schneller Flüssigkeitsstrom (Jet-Stream) 24 aus, in dem die Teilströme A und B 25, 26 nicht vermischt sind. Dies ist schematisch in Fig. 4 dargestellt.

In der Mischkammer 20 wird die Wasserphase (Teilstrom A) 25 vom höher viskosen Teilstrom B 26 an den Rand der Mischkammer 20 gepresst. Zu einer Durchmischung kommt es nicht.

Wird die Gesamtflussrate weiter gesteigert, tritt ab einer kritischen Gesamtflussrate eine bedeutende Änderung des Strömungsverlaufes ein. Die Wirbel 23 hinter der Düse werden so groß, dass sie den Jet-Stream 24 stören; die Strömungsverhältnisse werden turbulent. Hinter der Düse liegen nicht mehr getrennte Teilströme A und B

25, 26 vor, sondern eine Mischung. In der Düse 21 selbst sind die Teilströme A und B 25, 26 allerdings noch nicht gemischt. In die Mischkammer 20 treten die Teilströme A und B 25, 26 mit so hoher Geschwindigkeit ein, dass der Teilstrom mit der niedrigeren Viskosität an die Wand gedrängt wird und sich an dieser entlang um den höher viskosen Teilstrom windet. Dabei kommt es zu keiner Vermischung.

Es zeigt sich, dass die Mischung der Teilströme A und B 25, 26 nach der Düse 21 im Auslaufkanal 22 erfolgt. Die Qualität der Mischung ist dabei von den Strömungsverhältnissen hinter der Düse 21 abhängig. Erst wenn die Strömung turbulent verläuft ist die Mischung optimal.

Beispiel 2:

Zusammenhang zwischen Gesamtflussrate, Viskosität und Turbulenz

Teilstrom A besteht aus einer Mischung von Wasser und PEG 400 in wechselnden Anteilen. Für den Versuch werden Mischungen mit 50, 60, 70, 80, 90 und 100 % (m/m) PEG 400 mit H₂O verwendet. Der Zusammenhang zwischen der Konzentration von PEG 400 in Wasser und der Viskosität dieser Mischung ist in Fig. 5 dargestellt.

Der Teilstrom A wird wiederum mit Sudan III angefärbt. Teilstrom B besteht aus Wasser, angefärbt mit dem Lebensmittelfarbstoff „Purpur“ (E124).

Die Bewertung des Mischergebnisses erfolgt analog zu Beispiel 1 mit dem Mikroskop.

In dem Versuch werden die verschiedenen Mischungen des Teilstroms A in unterschiedlichen Mengenanteilen mit Teilstrom B gemischt. Folgende Mischungsverhältnisse werden realisiert: A+B= 1+20, 1+15, 1+10, 1+5, 1+3, 1+2 und 1+1.

Ein Versuch besteht aus der schrittweisen Erhöhung der Gesamtflussrate von 10 bis 200 ml/h bei gegebener Mischung des Teilstromes A und festgelegtem Mischungsverhältnis bis die turbulente Mischung einsetzt. Diese Gesamtflussrate wird als Messwert festgehalten.

5

		Mischungsverhältnis Teilstrom A zu Teilstrom B (A:B)							Zunahme der Viskosität ↓
		1+20	1+15	1+10	1+5	1+3	1+2	1+1	
Anteil PEG in Teilstrom A in %	50	30	30	50	50	70		200	
	60	30	50	50	90	120			
	70	50	50	70	70	180	240		
	80	50	50	90	120				
	90	50	70	90	180	180			
	100	70	70	90	160	180			
		Zunahme der Viskosität →							

Tab. 2: Kritische Gesamtflussrate [ml/h], ab der turbulente Mischung entsteht

Aus der Tab. 2 wird ersichtlich, dass mit höherer Viskosität eine höhere Flussrate nötig ist, um eine turbulente Durchmischung zu erhalten. Aus diesen Daten kann die Kennzahl K abgeschätzt werden. Sie ergibt sich zu $K=400$.

10

Beispiel 3: Untersuchung der gefällten Partikel am Modellwirkstoff Nimodipin

In einem weiteren Versuch werden analog zu Versuch 1 zwei Teilstrome miteinander gemischt. Dabei entsteht eine Nanosuspension. Die Größe der Partikel in dieser Nanosuspension wird mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS) untersucht. Teilstrom A besteht bei diesem Versuch aus einer Mischung von 80% (m/m) PEG 400 mit 20% (m/m) H_2O . Dieser werden 0,1% (m/m) Nimodipin zugesetzt. Nimodipin ist vollständig in diesem Medium löslich.

15

20

Teilstrom B besteht aus einer Mischung von 0,9% (m/m) Natriumchlorid in H_2O .

Beide Teilströme werden vor der Verwendung mit einem 100 nm Filter filtriert.

Die beiden Teilströme werden mit dem Mischer in einem Volumenverhältnis von
5 10 % Teilstrom A und 90 % Teilstrom B gemischt. Dabei ergibt sich die Gesamt-
flussrate als Summe der Einzelflussraten. In dem durchgeführten Versuch wird die
Gesamtflussrate schrittweise von 10 auf 110 ml/h gesteigert. Im Teilstrom A mit
einer PEG Konzentration von 80 % (m/m) besitzt der Wirkstoff eine Konzentration
von 0,1 %, das sind 7,5 % der Sättigungslöslichkeit. Durch die Vermischung liegt die
10 PEG-Konzentration in der Mischung bei 8 %. Der Wirkstoff ist in diesem Gemisch
zu 2,3 ppm löslich, das heißt, dass er in einer etwa 400fachen Übersättigung vorliegt.
Um die Größe der Partikel im Gesamtstrom mittels PCS vermessen zu können ist es
notwendig, die Suspension on-line zu vermessen. Dazu wird eine Durchfluss-Mikro-
Quarzglasküvette mit 3 Sichtfenstern (Hellma 176.051-QS, Hellma GmbH&Co.,
15 Mühlheim/Baden, Deutschland) verwendet. Der Auslauf des Mischers wird direkt
mit dem Einlauf der Küvette verbunden. Diese wird dann in das PCS-Gerät ein-
gesetzt. Während der Messung wird der Gesamtstrom vor der Küvette durch ein
Ventilsystem abgeleitet, so dass die Suspension in der Küvette für die Dauer der
Messung ruht.

20

Mit Untersuchungen an Standardsuspensionen kann gezeigt werden, dass das Gerät
mit der Durchflussküvette korrekte Ergebnisse anzeigt.

Für die Untersuchung in diesem Beispiel wird ein Mischer verwendet, dessen Düse
25 sich aus herstellungstechnischen Gründen in ihrem Querschnitt etwas von der Düse
des Mischers, der in den Beispielen 1 und 2 verwendet wurde, unterscheidet. Die
Düse in dem hier verwendeten Mischer hat keinen kreisförmigen, sondern einen D-
förmigen Querschnitt. Die Größe dieses Durchmessers wurde mit Hilfe eines Druck-
abfalltests bestimmt und kann eindeutig durch einen hydrodynamischen Durchmesser
30 angegeben werden. Der hydrodynamische Durchmesser ist der Durchmesser des-

jenigen Kreises, dessen Fläche der des D-förmigen Querschnitts entspricht. Der hydrodynamische Durchmesser der in Beispiel 3 verwendeten Düse beträgt 114 μm .

- 5 Tab. 3 und Fig. 6 geben das Ergebnis der Messung wieder. In Fig. 6 ist zu erkennen, dass ab einer Gesamtflussrate von ca. 50 ml/h die Partikelgröße nicht mehr signifikant sinkt. Dieses ist auf die nunmehr vorhandene turbulente Durchmischung zurückzuführen.

Gesamtfluss- rate [ml/h]	Größe [nm]	Standard- abweichung [nm]
10	1277	315
20	748	215
30	604	171
40	458	86
50	366	42
60	343	57
70	283	59
80	274	42
90	304	42
100	300	49
110	311	13

- 10 Tab. 3: Partikelgröße bei verschiedenen Gesamtflussraten (Nimodipin)

- 15 Für diese Flussrate berechnet sich eine Kennzahl K nach Gl. 1 von 411. Da diese am oberen Rand des kritische Kennzahlbereiches für die turbulente Durchmischung von 250 bis 450 liegt, kann davon ausgegangen werden, dass bei einem Fluss von 50 ml/h eine turbulente Durchmischung vorliegt. Dieses wurde durch mikroskopische Betrachtungen bestätigt.

Es ist zu erkennen, dass mit dem Erreichen der turbulenten Durchmischung die Partikelgröße einen im Rahmen der Messtoleranz minimalen Wert erreicht. Außer-

dem sinkt die Standardabweichung der PCS-Messung (ermittelt aus 8 Einzelmessungen) mit steigender Gesamtflussrate (

Tab. 3). Dies ist ein Indiz dafür, dass das Partikelkollektiv mit steigender Gesamtflussrate homogener wird.

5

Beispiel 4: Untersuchung der gefällten Partikel am Modellwirkstoff Ibuprofen

Mit einem analogen Versuch wie in Beispiel 3 wird der Modellwirkstoff Ibuprofen untersucht. Dazu wird als Teilstrom A eine 2% (m/m) Lösung von Ibuprofen in einer
10 Mischung von 80% (m/m) PEG 400 und Wasser (Teilstrom B) verwendet.

Die beiden Teilströme A und B werden mit dem Mischer in einem Volumenverhältnis von 10% Teilstrom A und 90% Teilstrom B gemischt. Dabei ergibt sich die Gesamtflussrate als Summe der Einzelflussraten. In dem durchgeführten Versuch
15 wird die Gesamtflussrate schrittweise von 10 auf 100 ml/h gesteigert. Im Teilstrom A mit einer PEG Konzentration von 80% (m/m) besitzt der Wirkstoff eine Konzentration von 2%, das sind 10% der Sättigungslöslichkeit. Durch die Vermischung liegt die PEG-Konzentration in der Mischung bei 8%. Der Wirkstoff ist
20 in diesem Gemisch zu etwa 40 ppm löslich, das heißt, dass er in einer etwa 500fachen Übersättigung vorliegt.

Die Vermessung der Partikel erfolgt analog zu Beispiel 3 mittels PCS.

Gesamtfluss- rate [ml/h]	Größe [nm]	Standard- fehler [nm]
10	811	137
20	293	47
30	102	21
40	118	25
50	83	7
60	91	20
70	92	7
80	76	4
90	68	4
100	55	4

Tab. 4: Partikelgrößen bei verschiedenen Gesamtflussraten (Ibuprofen)

5

Tab. 4 und Fig. 7 zeigen die Ergebnisse des Versuches. Es ist zu erkennen, dass ab einer Gesamtflussrate von ca. 40 ml/h die Partikelgröße nicht mehr weiter abnimmt. Mit dem verwendeten Mischer (hydrodynamischer Durchmesser 114 μm wie in Beispiel 3) ergibt sich ein Wert für die Kennzahl K von 350. Dieser Wert liegt im kritischen Bereich. Die Strömung im Mischer ist turbulent, wie die mikroskopische Prüfung zeigt.

10

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Nanosuspensionen, dadurch gekennzeichnet,
dass mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden,
5 dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei
die Teilströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der
Mischstrom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h,
vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der turbu-
lenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis
10 5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt
im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die turbulente
Durchmischung dadurch erzeugt wird, dass die Teilströme durch eine Düse in
15 einen Auslaufkanal strömen, wobei die Düse einen geringeren Durchmesser
hat als der Auslaufkanal.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die geo-
metrischen Verhältnisse der Düse so gewählt werden, dass sich nach der
20 Formel $K = \frac{r_{Kanal} \cdot \rho \cdot \dot{v}}{\eta \cdot r_{Düse}^2 \cdot \pi}$, wobei r_{Kanal} den Radius des Auslaufkanals, ρ die
Dichte der Mischung, \dot{v} die Gesamtflussrate, η die Viskosität der Mischung,
 $r_{Düse}$ den Radius der Düse und π die Kreiszahl bezeichnet, eine Kennzahl K
im Bereich von mindestens 250 bis 450 ergibt.
- 25 4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Aus-
laufkanal einen Durchmesser zwischen 0,2 und 2 mm aufweist und die Düse
einen Durchmesser im Bereich von 10 bis 500 µm aufweist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass
30 der Mischstrom eine Viskosität im Bereich von 0,7 bis 150 mPas aufweist.

- 5
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Mischstrom eine Dichte im Bereich von 700 kg/m^3 bis 1500 kg/m^3 aufweist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass bei gleichem Mischungsverhältnis der Teilströme und bei gegebenen geometrischen Verhältnissen mit zunehmender Gesamtflussrate die Größe der erzeugten Nanopartikel solange abnimmt bis ein Minimum erreicht ist.
- 10
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die turbulente Durchmischung durch einen Mischer erzeugt wird, der aus zwei Zuleitungen (31,32) besteht, die in eine Mischkammer (20) münden, die mit einer Düse (21) und einem nachfolgenden Auslaufkanal (22) in Verbindung steht
- 15
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass mehrere Mischer parallel oder hintereinander geschaltet werden.
- 20
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der Teilströme einen Stoff oder ein Gemisch von Stoffen enthält, die in dem Teilstrom gelöst sind.
- 25
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es zwischen den im ersten und in dem anderen Teilstrom enthaltenen Stoffen bei Mischung entweder zu einer Ausfällung wegen Sättigung der Lösung, zur Neutralisationsreaktion, zu einer Wechselwirkung zwischen verschiedenen geladenen Molekülen, zu Umkomplexierungen oder zu einer chemischen Reaktion, die zur Partikelbildung führt, kommt.
- 30

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Teilstrom einen Stoff oder ein Stoffgemisch enthält, der in einem Dispersionsmittel schwerlöslich ist und ein anderer Teilstrom das Dispersionsmittel oder Teile davon enthält.
- 5
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff ein Arzneistoff aus der Gruppe der Herz-Kreislauf-Medikamente, Onkologika, Virustatika, Chemotherapeutika, Hepatitika, Analgetika, Antibiotika oder Immunmodulatoren ist.
- 10
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Wasser oder destilliertes Wasser oder ein wässriges Medium oder ein wässriges Medium mit Zusätzen von Elektrolyten, Mono- oder Disacchariden, Alkoholen, Polyolen oder deren Mischungen ist.
- 15
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel einen oder mehrere viskositätserhöhende Stoffe enthält.
- 20
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Dispersionsmittel Stabilisatoren und/oder oberflächenaktive Substanzen enthält.
- 25
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die disperse Phase ein Feststoff oder ein Gemisch mehrerer Feststoffe ist.
- 30
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 10 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der erste Teilstrom einen Stoff enthält, der in einem organischen Lösungsmittel gelöst ist.
19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel Polyethylenglycol, Propylenglycol, Ethanol, Glycofurol,

Glycerol und andere zur Anwendung an Mensch oder Tier geeignete organische Lösungsmittel umfasst.

- 5 20. Verfahren nach Anspruch 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff
im ersten Teilstrom ein Arzneistoff ist.
- 10 21. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension, dadurch
gekennzeichnet, dass eine Arzneistoffsuspension dadurch hergestellt wird,
dass mindestens zwei dosierte Teilströme so zusammen gebracht werden,
dass sie einer durch Turbulenz bedingten Durchmischung unterliegen, wobei
mindestens einer der Teilströme einen Arzneistoff enthält und wobei die Teil-
ströme eine Flussrate im Bereich von 0,1 bis 500 ml/h haben und der Misch-
strom eine Gesamtflussrate im Bereich von 1 ml/h bis 500 ml/h,
vorzugsweise im Bereich von 10 bis 200 ml/h aufweist und bei der
15 turbulenten Durchmischung Partikel mit einer Größe im Bereich von 0,1 bis
5000 nm, vorzugsweise im Bereich von 10 bis 1000 nm, besonders bevorzugt
im Bereich von 10 bis 200 nm erzeugt werden und diese pro Zeiteinheit
hergestellte Menge an Arzneistoffsuspension der zu applizierenden Menge
entspricht.
- 20 22. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension nach An-
spruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffsuspension parenteral
an Mensch oder Tier appliziert wird.
- 25 23. Verfahren zur in-situ-Formulierung einer Arzneistoffsuspension nach An-
spruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Arzneistoffsuspension
oral, ophtalmologisch, otologisch, topisch, nasal, vaginal, urethral oder rektal
an Mensch oder Tier appliziert wird.
- 30 24. Verwendung eines an sich bekannten Mikromischers, bestehend aus zwei Zu-
leitungen (31,32), die in eine Mischkammer (20) münden, die mit einer Düse

(21) und einem nachfolgenden Auslaufkanal (22) in Verbindung steht, zur Herstellung von Nanosuspensionen nach einem in den vorhergehenden Ansprüchen beschriebenen Verfahren .

Fig. 1

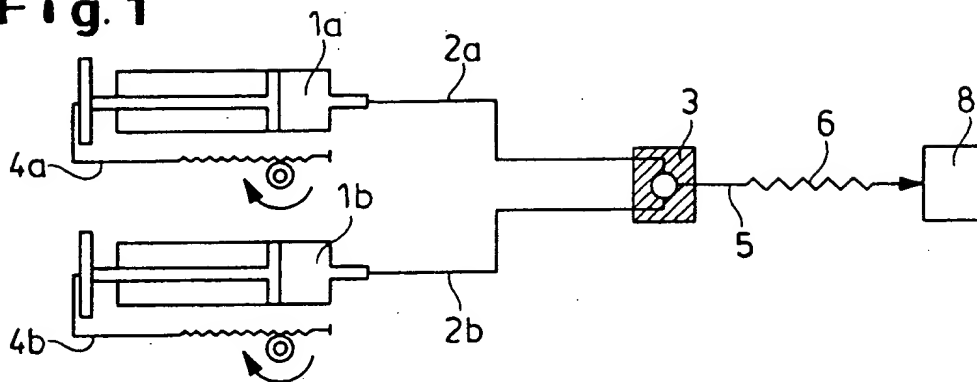


Fig. 2

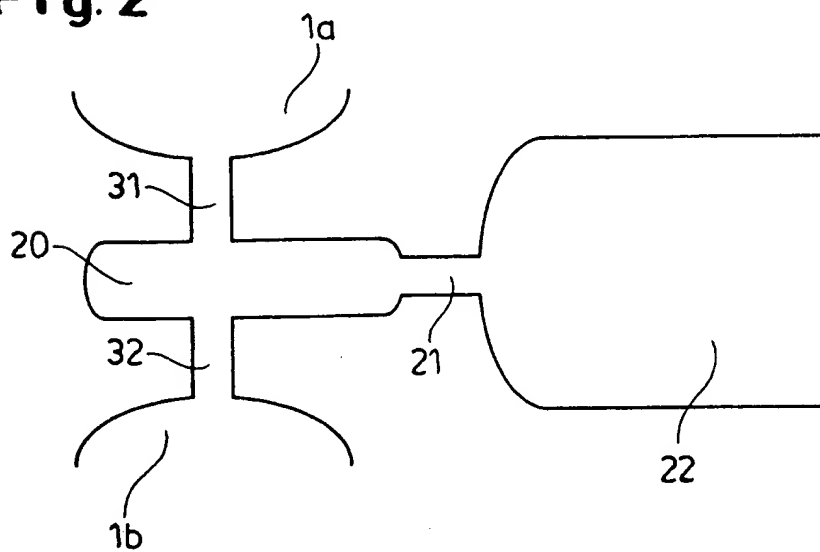
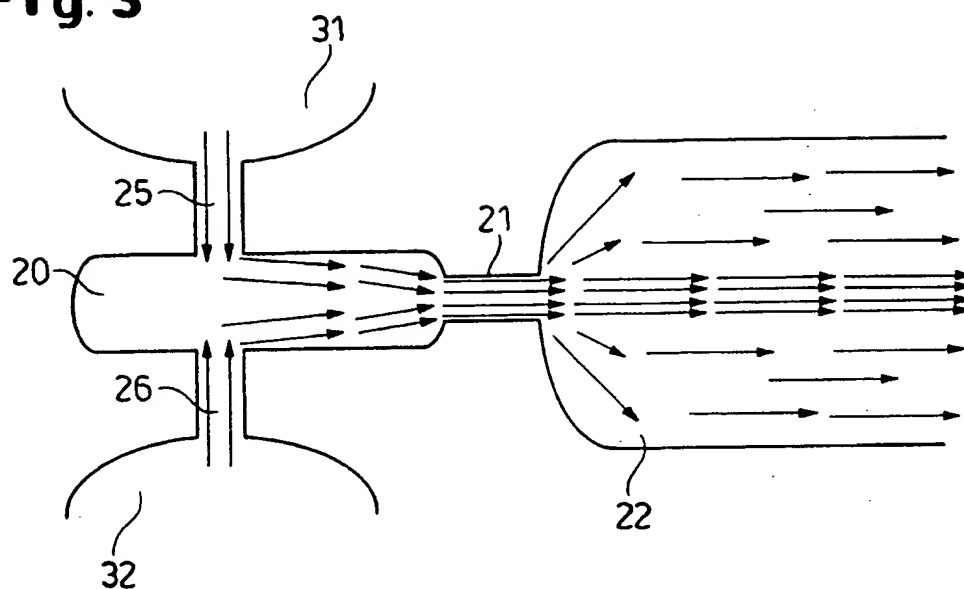
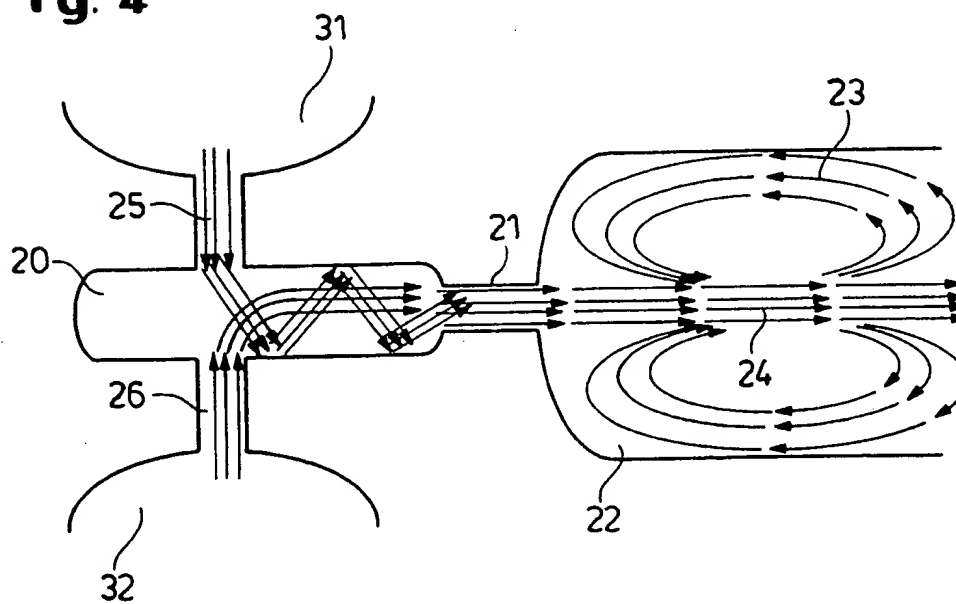
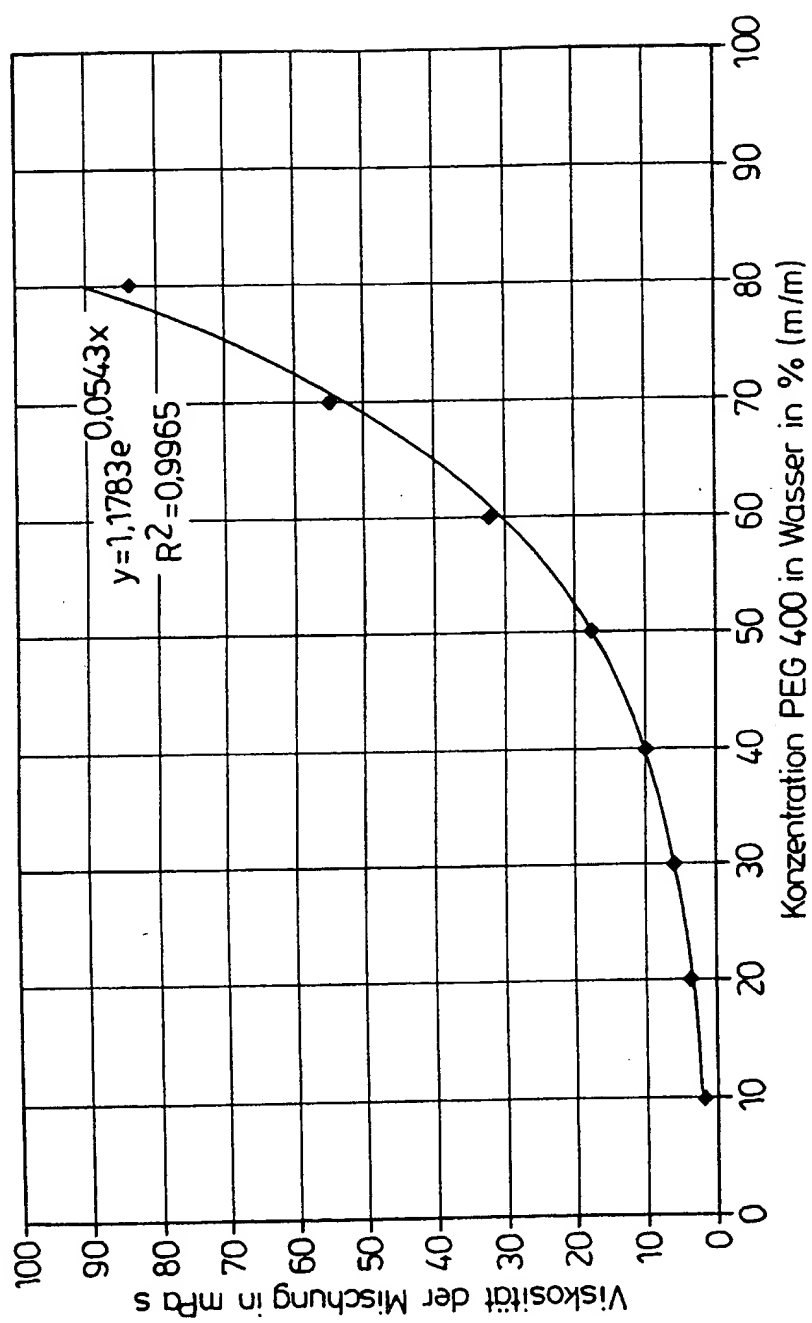


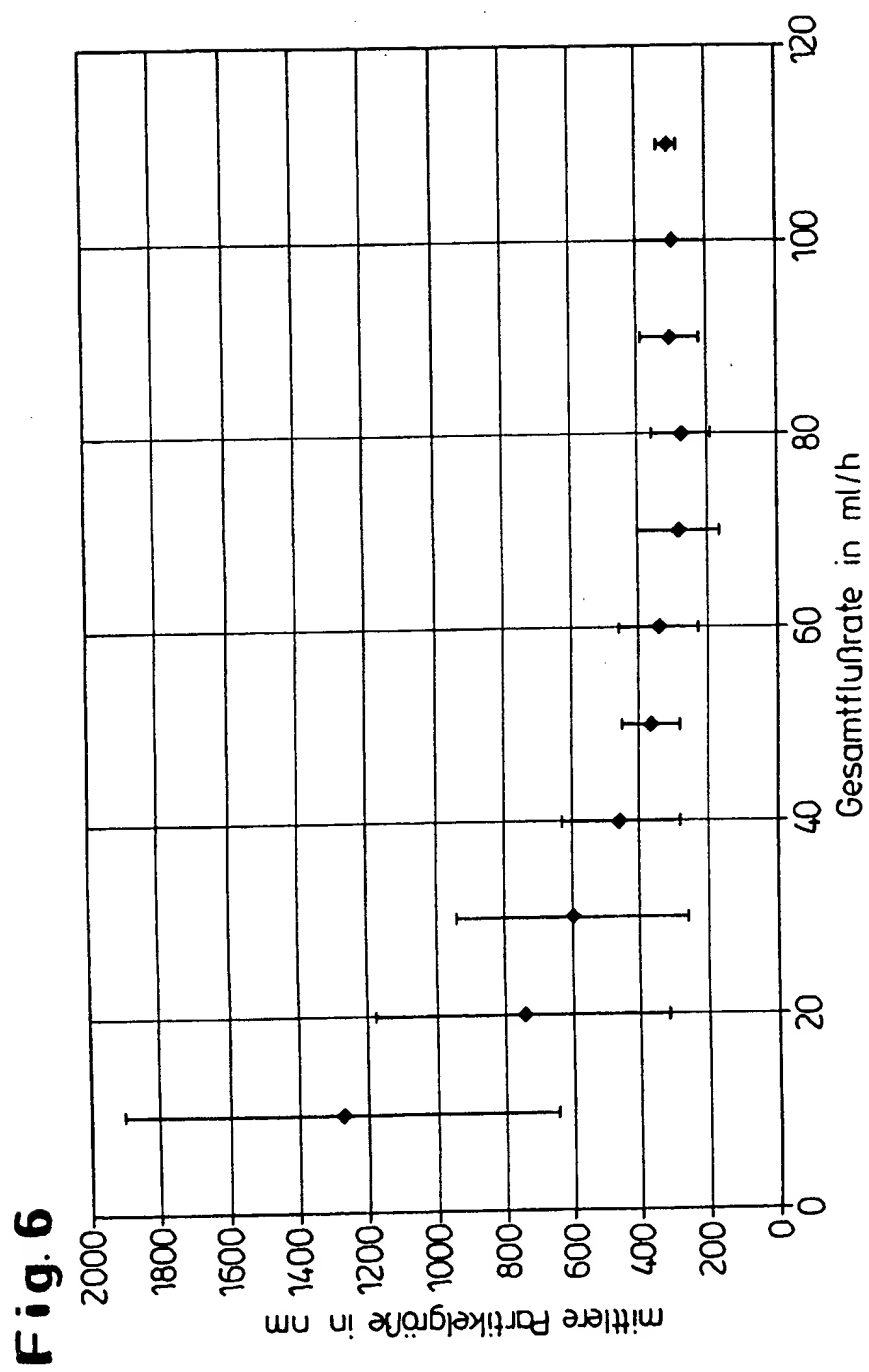
Fig. 3**Fig. 4**

- 3 / 6 -

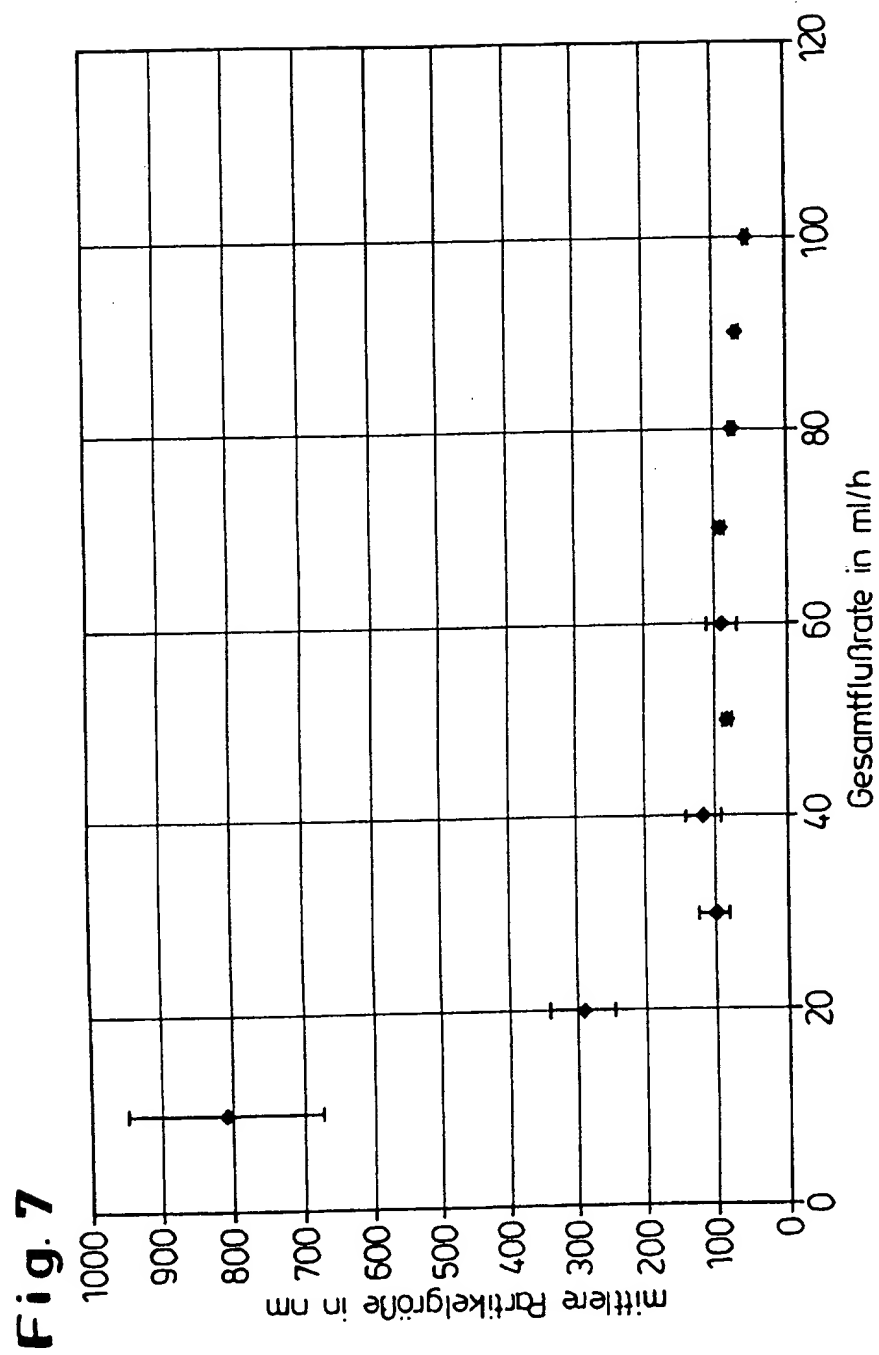
Fig. 5



- 4 / 6 -



- 5 / 6 -



- 6 / 6 -

